



DOCUMENTO DI INDIRIZZO RELATIVO A DIAGNOSI, TRATTAMENTO E DEFINIZIONE DEI CENTRI DI RIFERIMENTO REGIONALI PER L'IPERTENSIONE ARTERIOSA POLMONARE

Per la stesura del documento si è fatto riferimento alle Linee Guida per la diagnosi e il trattamento della ipertensione polmonare della Società Europea di Cardiologia (ESC) e della Società Europea delle malattie respiratorie (ERS) [1] e al Documento della Commissione Regionale sul Farmaco della Regione Emilia Romagna "Il trattamento della ipertensione arteriosa polmonare e scheda di prescrizione" aggiornamento giugno 2010 [2].

DESCRIZIONE DELLA PATOLOGIA E DATI EPIDEMIOLOGICI

L'**ipertensione polmonare (IP)** è una patologia caratterizzata da elevazione patologica della pressione arteriosa polmonare media a riposo al di sopra di **25 mmHg**.

Tale condizione può essere presente in molte patologie ed in particolare può complicare il decorso delle più frequenti malattie del cuore sinistro e delle malattie parenchimali polmonari. Questi due gruppi di patologie complessivamente costituiscono circa il 90% di tutti i pazienti con IP.

Esiste una condizione molto più rara (circa 5% di tutti i casi di IP) definita **ipertensione arteriosa polmonare (IAP)** che identifica un gruppo di patologie caratterizzate da un progressivo incremento delle resistenze vascolari polmonari (RVP) che determina scompenso cardiaco destro e morte prematura. L'età media dei soggetti affetti si situa nella quinta decade.

Esistono diversi sottotipi di IAP:

- idiopatica o primitiva (IAPI)
- familiare (IAPF)
- associata (IAPA) a diverse condizioni: malattie del tessuto connettivo (sclerodermia, lupus eritematoso sistemico, connettivite mista, artrite reumatoide), shunt cardiaci congeniti sistemico-polmonari, ipertensione portale, infezione da HIV, farmaci e tossine, altri disordini [3].

In merito ai dati sulla prevalenza e incidenza della patologia sono ad oggi pubblicati due registri europei.

In base al registro francese dell'ipertensione arteriosa polmonare la prevalenza dell'IAP è di 15 casi/milione di abitanti mentre l'incidenza è di 2,4 casi/milione all'anno; secondo il registro scozzese invece, la prevalenza dell'IAP è variabile dai 26 ai 52 casi/milione mentre l'incidenza è dai 7,1 ai 7,6 casi/milione [4,5]. Sulla base di tali statistiche si stima che l'incidenza della patologia nella Regione Veneto possa variare da 13 a 35 casi/anno mentre la prevalenza da 75 a 120.

Le Linee Guida, peraltro, sottolineano che attualmente non sono disponibili dati epidemiologici comparativi sulla prevalenza dei diversi tipi di IAP [1].

Classificazione clinica dell'ipertensione polmonare secondo le Linee Guida ESC-ERS (aggiornamento Dana Point 2008 di Venice 2003) [1]

1. Ipertensione Arteriosa Polmonare (IAP)

1.1. Idiopatica (IAPI)

1.2. Familiare (IAPF)

1.2.1 BMPR2*

1.2.2 ALK 1*, endogлина

1.2.3 Sconosciuta

1.3 Indotta da farmaci e tossine

1.4 Associata a (IAPA):

1.4.1. Malattie del tessuto connettivo

1.4.2. Infezione da HIV



- 1.4.3. Ipertensione portale
- 1.4.4. Malattie cardiache congenite
- 1.4.5. Schistosomiasi
- 1.4.6. Anemia emolitica cronica
- 1.5 Ipertensione polmonare persistente nel neonato

1.bis Malattia veno-occlusiva polmonare (MVOP) e/o Emangiomatosi capillare polmonare (ECP)

2. Ipertensione Polmonare associata a patologie del cuore sinistro

- 2.1. Disfunzione sistolica
- 2.2. Disfunzione diastolica
- 2.3. Malattie delle valvole

3. Ipertensione Polmonare associata a patologie del parenchima polmonari e/o ipossia

- 3.1. Broncopneumopatia cronica ostruttiva
- 3.2. Malattie dell'interstizio polmonare
- 3.3. Altre malattie polmonari con componente mista ostruttiva e restrittiva
- 3.4. Sindrome delle apnee ostruttive
- 3.5. Ipoventilazione alveolare
- 3.6. Esposizione cronica ad alte quote
- 3.7. Anomalie di sviluppo

4. Ipertensione Polmonare secondaria a trombosi cronica e/o a malattia trombo embolica (CPCTE)

5. Ipertensione Polmonare derivante da meccanismi non definiti e/o multifattoriali

- 5.1. Disordini ematologici: disordini mieloproliferativi, splenectomia
- 5.2. Disordini sistemici: sarcoidosi, istiocitosi polmonare a cellule di Langerhans, linfangiomatosi, neurofibromatosi, vasculiti
- 5.3. Disordini metabolici: malattie da accumulo di glicogeno, malattia di Gaucher, disordini tiroidei
- 5.4. Altro: ostruzione tumorale, mediastinite fibrosante, insufficienza renale cronica in dialisi

*ALK-1: activin receptor-like kinase 1 gene; BMPR2: bone morphogenetic protein receptor, type 2

IDENTIFICAZIONE DEI CENTRI AUTORIZZATI ALLA PRESCRIZIONE

Le linee guida europee specificano che un Centro di riferimento per l'ipertensione polmonare arteriosa ha il compito di valutare tutte le possibili forme di IP, di occuparsi della gestione routinaria dei pazienti in trattamento con i farmaci specifici per la patologia, di collaborare con le altre figure professionali coinvolte nella gestione dei malati, al fine di ottimizzare i risultati ed intraprendere attività di audit, ricerca e formazione [1] (**appendice 1**).

Il Tavolo Tecnico attivato dalla CTR per il PTORV, alla luce dei risultati dell'indagine conoscitiva analizzati durante la riunione del 22/05/2012 sulle metodologie diagnostiche e la terapia della IAP, ha rilevato una disomogenea distribuzione dei casi prevalenti della patologia e dell'organizzazione dei Centri autorizzati alla prescrizione terapeutica. Successivamente, il tavolo tecnico ha effettuato un approfondimento con le direzioni sanitarie, i clinici di riferimento e farmacisti di ciascuna ASL/AO/IRCCS nella riunione del 19/06/2012 e nella riunione della CTR del 25/09/2012.

Tenuto conto delle indicazioni delle linee guida [1], dei risultati del questionario e delle proposte emerse nella riunione organizzata con i centri prescrittori, in linea con quanto previsto dal Piano Sanitario Regionale (Legge Regionale 29 giugno 2012, n. 23 "Norme in materia di programmazione socio sanitaria e approvazione del piano socio-sanitario regionale 2012 - 2016"), viene identificata una rete regionale costituita dai centri di riferimento per il trattamento dell'ipertensione polmonare secondo un modello "HUB & SPOKE" come indicato nell'Allegato A4.



Il centro HUB deve rispondere ai seguenti requisiti:

- avere istituito un gruppo multidisciplinare dedicato alla patologia, con un coordinatore identificato e strutturato con provvedimento formale del Direttore Generale. Le figure professionali che ne devono fare parte sono: cardiologo, pneumologo, reumatologo, radiologo, farmacista, medico internista, medico di medicina nucleare (per diagnosi di tromboembolia polmonare) (con coordinamento affidato preferibilmente allo specialista cardiologo);
- essere in grado di effettuare i test diagnostici fondamentali riportati nelle linee guida [1] con adeguata tecnologia clinica;
- disporre di una casistica di numerosità adeguata.

I Centri HUB devono garantire:

- la corretta diagnosi e classificazione della patologia in accordo alle indicazioni riportate dalle sopra citate Linee Guida;
- la prescrizione, la somministrazione delle terapie eziopatogenetiche;
- l'attivazione e il coordinamento di una rete costituita dalle Unità Operative di Cardiologia, Pneumologia e Medicina che insistono nei Presidi SPOKE di I livello.

Il coordinamento dovrà:

- organizzare incontri periodici di discussione dei casi clinici;
- definire protocolli per lo screening diagnostico, la selezione dei pazienti secondo le varie forme di IAP, il monitoraggio della terapia e delle analisi diagnostiche di follow up dei pazienti
- favorire le occasioni di aggiornamento.

I Centri SPOKE hanno un ruolo fondamentale nelle prime fasi diagnostiche e nel follow up delle terapie come riferimento per il paziente e dovranno privilegiare, per quanto possibile, il centro HUB di riferimento nell'indirizzare il paziente.

- La gestione del paziente pediatrico per la sua complessità viene demandata ai centri operanti presso le due aziende ospedaliere universitarie di Padova e Verona, ove operano pediatri con specifica esperienza nelle cardiopatie congenite associate a ipertensione polmonare. La terapia pediatrica, come è noto, può presentare complessità legate a possibili interazioni farmacologiche e richiede specifiche competenze sia per essere intrapresa sia nel follow up.

SELEZIONE PAZIENTI E PROGRAMMA TERAPEUTICO

La selezione dei pazienti con indicazione clinica al trattamento e la scelta terapeutica devono essere effettuate dal gruppo multidisciplinare sopra citato.

Il Coordinatore provvederà a convocare regolarmente riunioni previamente fissate in cui verranno discussi i casi clinici. Il caso verrà presentato dal medico al quale il paziente è stato riferito.

DIAGNOSI

Il problema diagnostico è particolarmente importante per il rischio di confondere i pazienti con le forme più frequenti di IP (scompenso cardiaco sinistro e malattie del parenchima polmonare) con quelle più rare di IAP. L'algoritmo diagnostico a cui si fa riferimento (figura 1) è disponibile nelle Linee Guida ESC- ERS [1]

In particolare vanno ricordati i punti qualificanti riportati di seguito.

- L'**ecocardiogramma** consente una diagnosi iniziale di IP ma presenta alcune limitazioni in particolare per valori di pressione sistolica del ventricolo destro variabile da 35 e 50 mmHg (falsi positivi).
- Il **cateterismo cardiaco destro, associato al test di vasoreattività** eseguito preferibilmente con ossido nitrico o, in alternativa con adenosina o prostanoidi, è indispensabile per la diagnosi di IAP per confermare una pressione arteriosa polmonare media ≥ 25 mmHg e la sua eventuale reversibilità, e una pressione di occlusione polmonare ≤ 15 mmHg (assenza di scompenso cardiaco sinistro).

I pazienti con IAP vanno sottoposti al test di vasoreattività polmonare, preferibilmente come da Linee Guida [1] con NO, che è fondamentale per identificare i soggetti che almeno inizialmente possano trarre vantaggio dall'uso dei calcio antagonisti, diuretici ed O_2 .



Il test di vasoreattività va effettuato in strutture con documentata esperienza nella esecuzione di tale procedura in pazienti con IAP.

- **Le prove di funzionalità respiratoria, la TC del torace ad alta risoluzione e la TC multistrato con mezzo di contrasto sono indagini utili ad identificare le forme di IP associate alle patologie parenchimali polmonari e al cuore polmonare cronico tromboembolico.**
- **La scintigrafia polmonare è un esame elettivo nel tromboembolismo, contribuendo ad identificare le forme CPCTE/CTEPH (cuore polmonare cronico trombo embolico/ ipertensione polmonare cronica trombo embolica) e rappresenta uno dei criteri qualificanti dei centri HUB [10].**

ATTIVAZIONE DI UN REGISTRO

Risulta necessaria la creazione di un registro prospettico regionale della casistica trattata mediante compilazione della scheda di prescrizione (**Allegato A4.1.a**), in cui saranno registrati i trattamenti farmacologici e i dati di follow up di tutti i pazienti gestiti. Le schede prescrittive devono essere inviate dai servizi di farmacia al servizio farmaceutico regionale e al Coordinamento regionale unico sul farmaco, che effettuerà periodiche analisi dei dati pervenuti. E' auspicabile in futuro la creazione di una cartella clinica regionale informatizzata condivisa dai Centri dedicata ai pazienti con IAP.

TERAPIA

La IAP, pur essendo la forma più rara di ipertensione polmonare, è stata recentemente oggetto di progressi delle strategie terapeutiche. Diversi studi clinici controllati [1,2] hanno consentito di documentare l'efficacia e sicurezza di tre classi di farmaci: i prostanoïdi, gli antagonisti recettoriali dell'endotelina e gli antagonisti della fosfodiesterasi-5. Va comunque ribadito come tali dati non possono essere estesi alle condizioni epidemiologicamente più rilevanti di IP come quelle associate allo scompenso cardiaco sinistro ed alle patologie parenchimali polmonari.

I pazienti "non-responder" al test di vasoreattività polmonare possono iniziare il trattamento con uno dei principi attivi approvati e inseriti nel Prontuario Terapeutico Regionale (tabella 1). Tra gli antagonisti recettoriali dell'endotelina sono ad oggi disponibili in commercio due principi attivi, in quanto di recente il farmaco sitaxentan è stato ritirato volontariamente, su decisione della ditta produttrice dal mercato mondiale a seguito di nuove informazioni su due casi fatali di danno epatico [6]. Si deve sottolineare che alcune tra le suddette terapie presentano in scheda tecnica altre indicazioni ministeriali ma in questo documento ci si limita a considerare le indicazioni correlate alla IAP primitiva o secondaria a malattie del tessuto connettivo. Per gli eventuali usi off-label si dovrà fare riferimento alla vigente normativa nazionale e regionale.

In assenza in letteratura di studi consistenti di confronto diretto tra i principi attivi approvati, le Linee Guida non indicano uno specifico principio attivo in terapia di prima linea e, pertanto, si suggerisce, in assenza di fattori controindicanti o di specifiche considerazioni cliniche e tenuto conto dei vantaggi in termini di compliance, il ricorso ai farmaci di minor impatto economico somministrabili per via orale.

Gli antagonisti recettoriali dell'endotelina richiedono il controllo mensile delle transaminasi per identificare precocemente eventuali eventi avversi epatici e i livelli di emoglobina e/o ematocrito. Prima di intraprendere un trattamento con antagonisti dell'endotelina in pazienti di sesso femminile in età fertile, bisogna accertarsi che non siano in gravidanza e che siano stati consigliati e iniziati metodi di contraccezione affidabili [7,8].



Tabella 1. Farmaci inseriti in PTORV approvati per l'ipertensione polmonare primitiva o secondaria a malattie del connettivo e relative restrizioni PTORV

Categoria Terapeutica	Principio attivo	Nome Commerciale	Via somm.	Restrizione PTORV	Costo annuale *
Antagonisti recettoriali endotelina	Bosentan	Tracleer®	OS		€ 28.741
	Ambrisentan	Volibris®	OS		€ 27.451
Prostanoidi	Epoprostenolo	Epoprostenolo - IBISQUS s.r.l.; Flolan®	EV		€ 65.818 – € 131.636 §
	Iloprost	Ventavis®	INAL	in pazienti con ipertensione polmonare primitiva, già in trattamento con bosentan o sildenafil, quando sia necessaria una terapia di associazione.	€ 53.989 – € 80.983
Antagonisti fosfodiesterasi 5	Sildenafil	Revatio®	OS		€ 5.037
	Tadalafil	Adcirca®	OS	da limitare nei casi di fallimento terapeutico con sildenafil utilizzato a dosaggio standard	€ 6.105

*Prezzi aggiornati a Febbraio 2013. Per bosentan, illoprost, sildenafil e tadalafil si sono considerati i prezzi massimi di cessione SSN. Per ambrisentan ed epoprostenolo si sono considerati i prezzi ospedalieri da gara regionale 2011.

§ Per epoprostenolo si è considerato il prezzo del prodotto aggiudicato in sede di gara regionale 2011 (Epoprostenolo - IBISQUS s.r.l.).

I Centri che, a seguito della revisione, non risultano essere più autorizzati alla prescrizione dei farmaci riportati in tabella, sono autorizzati a continuare le terapie per i pazienti già in trattamento e, a partire dall'adozione del presente provvedimento, non potranno prescrivere terapie per nuovi pazienti.

Gli algoritmi terapeutici per la terapia della IAP includono l'indicazione al trapianto polmonare e cardiopolmonare in caso di inefficacia della terapia di combinazione. Presso l'Azienda Ospedaliera di Padova è attivo un programma per il trapianto di polmone e cuore-polmone.

Per la loro complessità il trattamento e il follow up della IAP in età pediatrica sono di competenza dei soli Centri ospedalieri universitari di Padova e Verona. Da segnalare che il trattamento della IAP in età pediatrica rappresenta un problema rilevante nel caso in cui i farmaci che si intendono utilizzare non presentino l'indicazione pediatrica. AIFA ha pubblicato la lista aggiornata (gennaio 2010) dei farmaci off-label pediatrici cardiovascolari, nella quale viene contemplato l'uso pediatrico per IAP di bosentan e sildenafil [9].

Per qualsiasi altro uso off-label si deve far riferimento a quanto previsto dalla normativa regionale (DGR. n. 449 del 27.02.2007).

La sintesi del **percorso diagnostico terapeutico** è riportata nella figura 2 tratta dal Documento della Commissione Regionale sul Farmaco della Regione Emilia Romagna [2].



FOLLOW UP

Qualsiasi sia il principio/i attivo/i utilizzato/i è indicato verificarne l'efficacia ogni 3-4 mesi di terapia sui sintomi, sulla capacità di esercizio e parametri emodinamici.

Le linee guida prevedono che:

- l'ecocardiografia associata al 6 minute walking test e al dosaggio del peptide NTproBNP vanno ripetuti ogni 3-6 mesi nei pazienti clinicamente stabili;

- il cateterismo debba essere effettuato a 3-4 mesi da ogni cambio di terapia e ad ogni aggravamento clinico prima di modificare/incrementare la terapia [1].

Al fine di effettuare un adeguato follow up del paziente il centro HUB deve coordinarsi con il centro SPOKE per garantire da un lato, la massima facilità di accesso ai servizi da parte del paziente e dall'altro, un corretto monitoraggio clinico di eventuali complicazioni.

DISPENSAZIONE DEI FARMACI

La dispensazione dei farmaci prescritti dai Centri sia in regime di monoterapia che di associazione sarà vincolata alla compilazione di una scheda di prescrizione (**Allegato A4.1.a**).

La prima dispensazione dovrà essere effettuata dalla Farmacia del centro prescrittore. Per facilitare l'accesso ai farmaci, successivamente le forniture potranno essere effettuate dalla Farmacia Ospedaliera/Servizio Farmaceutico della ASL di residenza, previo accordo con la medesima.

La compilazione della scheda di prescrizione deve essere richiesta anche nel caso di pazienti seguiti presso centri extra regione; in tali casi, pertanto, il servizio di farmacia della ASL di residenza del paziente ne richiede la compilazione al clinico prescrittore.

Nella scelta del farmaco deve essere privilegiato il farmaco che si è aggiudicato la gara regionale.



Figura 1. Algoritmo diagnostico
Tratto dalle Linee Guida ESC-ERS 2009

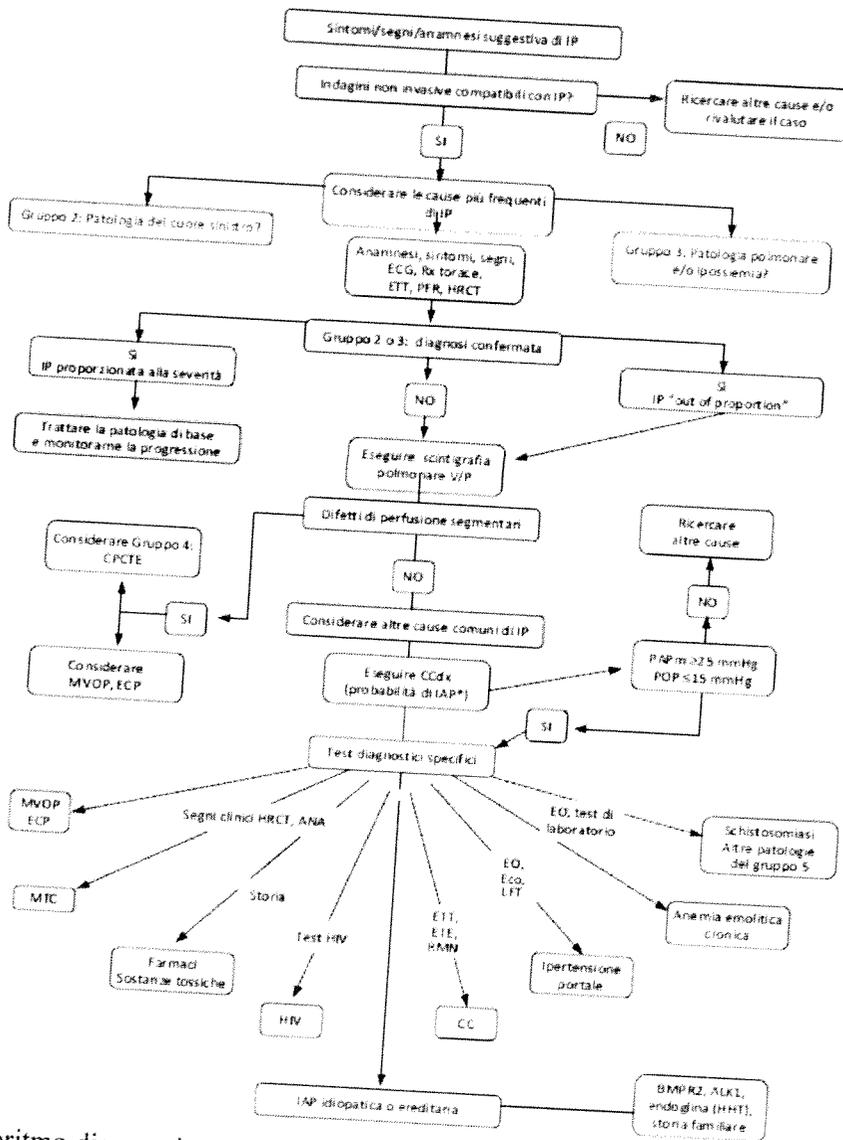
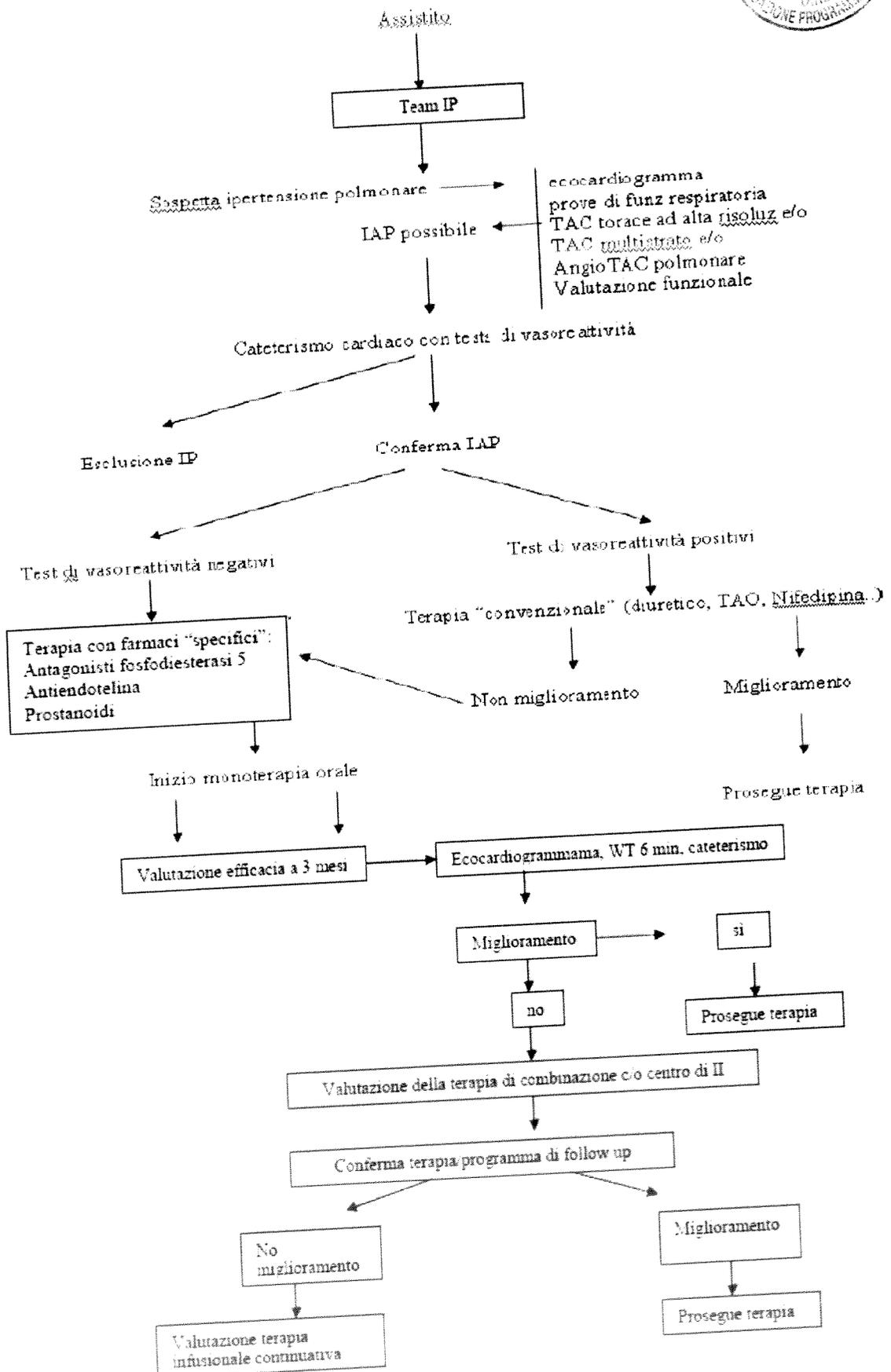


Figura 1. Algoritmo diagnostico.

ALK1 = gene "activin-receptor-like kinase 1"; **ANA** = anticorpi antinucleo; **BMPR2** = recettore di tipo 2 della bone morphogenetic protein; **CC** = cardiopatie congenite; **CCdx** = cateterismo cardiaco destro; **CPCTE** = cuore polmonare cronico tromboembolico; **Eco** = ecografia; **ECP** = emangiomatosi capillare polmonare; **EO** = esame obiettivo; **ETE** = ecocardiografia transesofagea; **ETT** = ecocardiografia transtoracica; **MTC** = malattie del tessuto connettivo; **HHT** = teleangectasia emorragica familiare; **HIV** = virus dell'immunodeficienza acquisita umana; **HRCT** = tomografia computerizzata ad alta risoluzione; **IAP** = ipertensione arteriosa polmonare; **IP** = ipertensione polmonare; **LFT** = test di funzionalità epatica; **MVOP** = malattia veno-occlusiva polmonare; **PAPm** = pressione arteriosa polmonare media; **PFR** = prove di funzionalità respiratoria; **POP** = pressione di occlusione capillare; **RMN** = risonanza magnetica cardiaca; **V/P** = perfusione/ventilatoria.

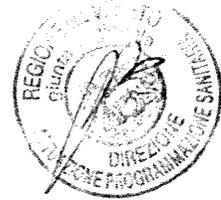
Figura 2. Percorso diagnostico terapeutico della IAP (vedi pag. seguente)





BIBLIOGRAFIA

- 1) Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension.
Galie N., Hoepfer M.M., Humbert M., et al : The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT) - Eur Heart J 2009; 30:2493 – 2537
- 2) Documento della Commissione Regionale sul Farmaco della Regione Emilia Romagna “Il trattamento della Ipertensione arteriosa polmonare e scheda di prescrizione” aggiornamento giugno 2010
- 3) Simonneau G, Galie N, Rubin L, Seeger W, Domenighetti G, Giblin L et al. Clinical Classification of Pulmonary Arterial Hypertension. J Am Coll Cardiol 43, S5-S12. 2004.
- 4) Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, Bertocchi M, Habib G, Gressin V et al. Pulmonary Arterial Hypertension in France: Results from a National Registry. Am J Respir Crit Care Med 2006 May 1;173(9):1023-30.
- 5) Peacock AJ, Murphy NF, McMurray JJV, Caballero L, Stewart S. An epidemiological study of pulmonary arterial hypertension. Eur Respir J 2007 July 1;30(1):104-9.
- 6) <http://www.ema.europa.eu> Comunicato stampa del 10 December 2010 (EMA/804365/2010)
- 7) Riassunto caratteristiche del prodotto Tracleer ®
- 8) Riassunto caratteristiche del prodotto Volibris ®
- 9) http://www.agenziafarmaco.it/sites/default/files/Lista_farmaci_pediatrici_cardiovascolari.pdf
- 10) Tunariu et al, J Nucl Med 2007; 48: 680-684



Appendice 1. Criteri per l'individuazione dei Centri di riferimento
(Galiè N. et al, Eur Heart J 2009; 30:2493 – 2537)

In generale, poiché un Centro che riesce ad accogliere un elevato numero di pazienti sviluppa una più ampia esperienza nel settore, per ottenere lo status di centro di riferimento è necessario avere un numero adeguato di pazienti in trattamento cronico oltre che un gruppo di soggetti di nuova diagnosi che vi afferiscono: indicativamente almeno 50 pazienti affetti da IAP o CPCTE e almeno 2 nuovi pazienti al mese con documentata nuova diagnosi.

Un Centro di riferimento deve rispondere a determinati criteri e pertanto deve avere le seguenti caratteristiche:

1. possibilità di fornire assistenza mediante un'equipe multidisciplinare comprendente almeno le seguenti figure professionali:
 - 2 medici esperti nella gestione dell'IP (uno o entrambi specializzati in cardiologia o pneumologia)
 - personale infermieristico
 - radiologo esperto in imaging dell'IP
 - cardiologo esperto in ecocardiografia
 - possibilità di supporto psico-sociale
 - servizio di guardia continuativo
2. disporre di:
 - un reparto di degenza con personale esperto nella gestione dell'IP
 - un'unità di terapia intensiva con competenze adeguate
 - un servizio ambulatoriale dedicato
 - pronto soccorso specialistico
 - accessibilità alle principali procedure diagnostiche che comprendono: ecocardiografia, TC, tomografia ad emissione di positroni, risonanza magnetica, ecografia, test da sforzo, prove di funzionalità respiratoria e laboratorio di emodinamica (con esperienza nell'eseguire i test di vasoreattività)
 - accesso a tutte le possibilità terapeutiche specifiche per la IAP
3. possibilità di collegamenti predefiniti con altri servizi (che non dovranno necessariamente essere nella stessa sede):
 - servizio di genetica (a scopo di ricerca)
 - servizio di reumatologia
 - servizio di consulenza per la pianificazione familiare
 - centro esperto nell'esecuzione dell'intervento di PEA (endarterectomia polmonare)
 - centro dedicato al trapianto polmonare
 - servizio dedicato alle cardiopatie congenite dell'adulto
4. devono essere sottoposti ad ispezioni periodiche per verificare i risultati ottenuti, inclusa la valutazione della sopravvivenza dei pazienti
5. dovranno partecipare a studi di ricerca sull'IAP, comprendenti trial clinici di fase II e III
6. devono offrire regolari corsi di formazione su tutti gli aspetti clinici della IP ai professionisti dedicati
7. devono mantenere i contatti con le rispettive associazioni nazionali e/o con l'associazione europea di pazienti affetti da IP